



بررسی پلی مورفیسم -۱۰۳۱(T/C) پروموتر ژن  $TNF-\alpha$  در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک

## The investigation of the promoter -1031(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor-alpha in polycystic ovary syndrome



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: طلعت دباغی قلعه ، مریم یارقلی

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک . پلی مورفیسم -۱۰۳۱(T/C) ژن  $TNF$  ?



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۰۸۰
عنوان فارسی طرح	بررسی پلی مورفیسم -۱۰۳۱(T/C) پروموتر ژن $TNF-\alpha$ در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک
عنوان لاتین طرح	The investigation of the promoter -1031(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor-alpha in polycystic ovary syndrome
کلمات کلیدی	سندرم تخمدان پلی کیستیک . پلی مورفیسم -۱۰۳۱(T/C) ژن $TNF$ ?
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۳۰۵
ضرورت انجام تحقیق	سندرم تخمدان پلی کیستیک(PCOS) شایع ترین بیماری غدد درون ریز در زنان سنین باروری و مهمترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک

گذاری در آنان است. ویژگی های بالینی این سندرم شامل (اختلالات قاعدگی، پر موئی، آکنه، طاسی، ناباروری) به همراه تغییرات هورمونهایی غدد درون ریز (افزایش سطح آندروژن، استروژن، پرولاکتین و کاهش میزان هورمون پروژسترون و اختلالات متابولیک شامل مقاومت به انسولین، چاقی، اختلالات مربوط به چربی خون و دیابت نوع ۲ میباشد. بیماران مبتلا به PCOS به علت عوامل خطری نظیر چاقی، هیپرانسولینمی، هیپراندری، مقاومت انسولینی و دیس لیپیدمی در معرض بیماری های قلبی -عروقی و ترومبوتیک قرار دارند. علت آن به دلیل پیچیدگی پاتوفیزیولوژی با اختلال عملکرد اندوکراین - متابولیک در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال هنوز ناشناخته می باشد. برخی تحقیقات از نظر ژنتیک به بیماری تخمدان پلی کیستیک پرداخته و چندین ژن از جمله ژن های دخیل در بیوسنتز و متابولیسم استروژن، چاقی، تنظیم انرژی، ترشح و عملکرد انسولین و اثرات سایتوکاین های التهابی، مورد بررسی قرار گرفته اند. یکی از سایتوکاینهایی که به نظر می رسد با این بیماری در ارتباط باشد، TNF؟ است.

هدف کلی	بررسی شیوع فراوانی پلی مورفیسم -۱۰۳۱(T/C) ژن TNF؟ در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک
خلاصه روش کار	تعداد ۱۲۵ بیمار مبتلا به PCOS و ۱۲۵ زن مراجعه کننده به درمانگاه نازایی که علایم بیماری PCOS ندارند به عنوان گروه کنترل برای این مطالعه انتخاب می گردد. از هر فرد ۵ سی سی خون سیترا ته اخذ می گردد. نمونه ها در یخچال نگهداری و حد اکثر تا ۲۴ ساعت بعد به آزمایشگاه سلولی ملکولی انتقال می یابد. در آزمایشگاه ابتدا DNA افراد مورد مطالعه از لکوسیت های خون آنان با استفاده از روش استاندارد (کیت Qiagene) استخراج می گردد. سپس توسط تکنیک PCR و RFLP جهت غربالگری پلی مورفیسم های مذکور اقدام میشود

#### اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
طلعت دباغی قلعه	استاد راهنمای اول	استاد راهنما	تخصص	tdabaghi@qums.ac.ir
مهدی سهمانی	استاد مشاور		دکتر - PHD	m.sahmani@gmail.com
فرشاد فروغی	استاد مشاور		دکتر - PHD	farshadr95@yahoo.com
مریم یارقلی	مجری		رزیدنت تخصص	maryam_yargholi@yahoo.com
مریم یارقلی	همکار	اجراء طرح	رزیدنت تخصص	maryam_yargholi@yahoo.com

#### اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	تعداد ۱۲۵ بیمار مبتلا به PCOS و ۱۲۵ زن مراجعه کننده به درمانگاه نازایی که علایم بیماری PCOS ندارند به عنوان گروه کنترل برای این مطالعه انتخاب می گردد. از هر فرد ۵ سی سی خون سیترا ته و ۲ سی سی خون لخته اخذ می گردد. نمونه ها در یخچال نگهداری و حد اکثر تا ۲۴ ساعت بعد به آزمایشگاه سلولی ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انتقال می یابد. در آزمایشگاه سلولی، مولکولی ابتدا DNA افراد مورد مطالعه از لکوسیت های خون آنان با استفاده از روش استاندارد (کیت Qiagene)

استخراج می گردد. سپس توسط تکنیک PCR و RFLP جهت غربالگری پلی مورفیسیم های مذکور اقدام می گردد. پرایمر مورد استفاده برای تعیین پلی مورفیسیم -۱۰۳۱(۳-GG CCA GACTCA ATG GTG TAT-۵' : F (T/C) و ۵'-CCT-۳ : R-CTA CAT GGC CCT GTCTT-۳' می باشد که با آنزیم Bbs I (تهیه شده از شرکت Fermentase) برش داده می شود. برای اندازه گیری سطح سرمی سایتوکاین TNF α از کیت الیزا ساخت کمپانی Abcam استفاده می شود.

پیشینه طرح	<p>ji huyan و همکاران در سال ۲۰۱۱ و در جمعیت کره، تعداد ۲۱۷ زن مبتلا به PCO و ۱۴۴ زن کنترل مراجعه کننده مرکز ناباروری را در جمعیت کره مورد بررسی قرار دادند و مشخص شد که پلی مورفیسیم ۱۰۳۱(T/C) قویا با بیماری PCO در ارتباط بوده و ممکن است به عنوان بیومارکر در تشخیص PCO مد نظر قرار گیرد. (با ۱۹). (Pvalue: ۰.۰۰۰۳) از طرفی مطالعه Escobar در سال ۲۰۰۱ در کشور اسپانیا بر روی ۶۰ زن هاپیر آندروژنیک و ۲۷ زن کنترل (که علایم هاپیر آندروژنیک و سابقه اختلالات آندوکراین نداشتند) نشان داد که میزان سرمی سایتوکاین TNF α به عنوان سایتوکاین پیش التهابی در گروهی از بیماران PCO افزایش پیدا می کند. (P &lt; ۰.۰۲)</p>
فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	<p>توجه به شیوع بالا و عوارض ناشی از بیماری PCO در جامعه ما و مطرح شدن احتمال ارتباط بین این بیماری با سطح و ژن بیان کننده TNF α در مطالعات ذکر شده، در این مطالعه در پی آن هستیم که ارتباط بین پلی مورفیسیم -۱۰۳۱(T/C) ژن TNF α و همچنین سطح سرمی آن را در بیماران PCO مورد بررسی قرار دهیم .</p>
فرضیات یا سوالات پژوهشی	<p>۱. توزیع فراوانی پلی مورفیسیم -۱۰۳۱(T/C) ژن TNF α در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با افراد کنترل متفاوت است. ۲. میزان سطح سرمی سایتوکاین TNF α در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با افراد کنترل متفاوت است</p>
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	موسسات و مراکز ناباروری ، غدد و متابولیسم بیولوژی و سلولی ملکولی و ژنتیک
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	<p>سندرم تخمدان پلی کیستیک ، سطح سرمی سایتوکاین TNF α. بیان ژن های سایتوکاین TNF α. پلی مورفیسیم -۱۰۳۱(T/C) ژن TNF</p>
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	<p>تعداد ۱۲۵ بیمار مبتلا به PCOS و ۱۲۵ زن مراجعه کننده به درمانگاه نازایی که علایم بیماری PCOS ندارند به عنوان گروه کنترل برای این مطالعه انتخاب می گردد. از هر فرد ۵ سی سی خون سیترا ته و ۲ سی سی خون لخته اخذ می گردد. نمونه ها در یخچال نگهداری و حد اکثر تا ۲۴ ساعت بعد به آزمایشگاه سلولی ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انتقال می یابد. در آزمایشگاه سلولی ، مولکولی ابتدا DNA افراد مورد مطالعه از لکوسیت های خون آنان با استفاده از روش استاندارد ( کیت Qiagene) استخراج می گردد. سپس توسط تکنیک PCR و RFLP جهت غربالگری پلی مورفیسیم های مذکور اقدام می گردد. پرایمر مورد استفاده برای تعیین پلی مورفیسیم -۱۰۳۱(۳-GG CCA GACTCA ATG GTG TAT-۵' : F (T/C) و ۵'-CCT-۳ : R-CTA CAT GGC CCT GTCTT-۳' می باشد که با آنزیم Bbs I (تهیه شده از شرکت Fermentase) برش داده می شود. برای اندازه گیری سطح سرمی سایتوکاین TNF α از کیت الیزا ساخت کمپانی Abcam استفاده می شود.</p>
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	<p>(. در سالهای اخیر رشد فزاینده ای از مطالعات با هدف ریشه یابی ژنتیکی بیماری های مختلف ، جهت تشخیص زود هنگام گروه</p>

پرخاطر و پیشگیری از بروز بیماری یا دستکاری ژنتیکی انجام می شود. با توجه به شیوع بالا و عوارض ناشی از بیماری PCO در جامعه ما و مطرح شدن احتمال ارتباط بین این بیماری با سطح و ژن بیان کننده TNF  $\alpha$  در مطالعات ذکر شده، در این مطالعه پی آن هستیم که ارتباط بین پلی مورفیزم -1031(T/C) ژن TNF $\alpha$  و همچنین سطح سرمی آن را در بیماران PCO مورد بررسی قرار دهیم.

کلید واژه های فارسی بازنگری شده	سندرم تخمدان پلی کیستیک. سطح سرمی سایتوکاین TNF $\alpha$ . بیان ژن های سایتوکاین TNF $\alpha$ . پلی مورفیزم -1031(T/C) ژن TNF. نازایی
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	ندارد
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	<p>۱. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol ۲۰۱۰ Oct; ۱۲۲(۱-۳):۴۲-۵۲. ۲. Plati E, Kouskouni E, Malamitsi-Puchner A, Boutsikou M, Kaparos G, Baka S. Visfatin and leptin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. Fertil Steril ۲۰۱۰ Sep; ۹۴(۴):۱۴۵۱-۶. ۳. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med ۲۰۰۵ Mar ۲۴; ۳۵۲(۱۲):۱۲۲۳-۳۶. ۴. Elizabeth M, Leslie N S, Critch E A, Managing Polycystic Ovary Syndrome: A Cognitive Behavioral Strategy. Nursing for Women's Health ۱۳ (۲۰۰۹) ۲۹۲-۳۰۰. ۵. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS, The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). ۶۰ (۲۰۰۴) ۱-۱۷. ۶. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. Fertil Steril ۲۰۰۸ Jul; ۸۰(۱):۱۲۳-۷. ۷. Jakubowski L. [Genetic aspects of polycystic ovary syndrome] [Article in Polish]. Endokrynol Pol ۲۰۰۵ May-Jun; ۵۶:۲۸۵-۹۳. ۸. Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. TNF-alpha and hyperandrogenism: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. J Clin Endocrinol Metab. ۲۰۰۱; ۸۶:۳۷۶۱-۷. ۹. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N 'A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease'. Biol Psychiatry (۲۰۱۰). ۶۸ (۱۰): ۹۳۰-۹۴۱. ۱۰. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ). 'The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology'. Cell ۲۰۰۱, ۱۰۴ (۴): ۴۸۷-۵۰۱. ۱۱. Victor FC, Gottlieb AB). 'TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis'. J Drugs Dermatol ۲۰۰۲, ۱ (۳): ۲۶۴-۷۵. ۱۲. Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A, Saermark T 'Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease'. Gut (۲۰۰۲), ۵۱ (۱): ۳۷-۴۳. ۱۳. Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A, Saermark T (). 'Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel</p>

disease'. Gut ۲۰۰۲, ۵۱ (۱): ۳۷-۴۳. ۱۴. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, Goeddel DV, Gray PW. 'Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization'. Nucleic Acids Res. ۱۹۸۵, ۱۳ (۱۷): ۶۳۶۱-۷۳. ۱۵. Tang P, Klostergaard J. 'Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer'. Biochemistry ۱۹۹۶, ۳۵ (۲۵): ۸۲۱۶-۲۵. ۱۶. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, Castner BJ, Stocking KL, Reddy P, Srinivasan S, Nelson N, Boiani N, Schooley KA, Gerhart M, Davis R, Fitzner JN, Johnson RS, Paxton RJ, March CJ, Cerretti DP (۱). 'A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells'. Natur.Bibcode:۱۹۹۷۳۸۵..۷۲۹B. ۱۷. Deshpande RR, Chang MY, Chapman JC, Michael SD. Alteration of cytokine production in follicular cystic ovaries induced in mice by neonatal estradiol injection. Am J Reprod Immunol. ۲۰۰۰;۴۴:۸۰-۸. ۱۸. Sukhikh GT, Vanko LV. Interrelationships between Immune and Reproductive Systems in Human. Russ J Immunol. ۱۹۹۹;۴:۳۱۲-۴. ۱۹. Ji-Hyun Yun<sup>۱</sup>, Jin-Woo Choi<sup>۲</sup>, Kyung-Ju Lee<sup>۳</sup>, Joong-Sik Shin<sup>۳</sup> and Kwang-Hyun Baek<sup>۱\*</sup>: The promoter -۱۰۳۱(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor-alpha associated with polycystic ovary syndrome. Reproductive Biology and Endocrinology ۲۰۱۱, ۹:۱۳۱ ۲۰. Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. TNF-alpha and hyperandrogenism: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. J Clin Endocrinol Metab. ۲۰۰۱;۸۶:۳۷۶۱-۷

خلاصه نتیجه اجرای طرح	بررسی شیوع فراوانی پلی مورفیزم -۱۰۳۱(T/C) ژن TNF α و سطح سرمی آن در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک
سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	نداشته
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	تعداد ۱۲۵ بیمار مبتلا به PCOS و ۱۲۵ زن مراجعه کننده به درمانگاه نازایی که علایم بیماری PCOS ندارند به عنوان گروه کنترل برای این مطالعه انتخاب می گردد. از هر فرد ۵ سی سی خون سیترا ته و ۲ سی سی خون لخته اخذ می گردد. نمونه ها در یخچال نگهداری و حد اکثر تا ۲۴ ساعت بعد به آزمایشگاه سلولی ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انتقال می یابد. در آزمایشگاه سلولی ، مولکولی ابتدا DNA افراد مورد مطالعه از لکوسیت های خون آنان با استفاده از روش استاندارد ( کیت Qiagene) استخراج می گردد. سپس توسط تکنیک PCR و RFLP جهت غربالگری پلی مورفیزم های مذکور اقدام می گردد. پرایمر مورد استفاده برای تعیین پلی مورفیزم -۱۰۳۱ (۳'-TAT GTG ATG GACTCA CCA GG-۳) و ۵'-CCT (T/C) F : ۵'-CTA CAT GGC CCT GTCTT-۳ (Bbs I ) تهیه شده از شرکت Fermentase ( برش داده می شود. برای اندازه گیری سطح سرمی سایتوکاین TNF α از کیت الیزا ساخت کمپانی Abcam استفاده می شود.
What Requirements Are Met	
ملاحظات گروه	

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی تعداد ۱۲۵ بیمار مبتلا به PCOS نابارور و ۱۲۵ زن نابارور که هیچ علامت بالینی و مدرک آزمایشگاهی دال بر وجود بیماری PCOS (معیار PCOS بر اساس کرایتریای روتردام است) ندارند به عنوان گروه کنترل از افراد مراجعه کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان کوثر قزوین انتخاب می گردد. معیارهای ورود به مطالعه شامل : ۱- محدوده سنی ۱۸ تا ۴۰ سال و ۲- شاخص توده بدنی ۲۵ تا ۴۰ کیلوگرم بر مجذور متر می باشد . حجم نمونه با توجه به مطالعه Ji-Hyun و همکاران (۱۹) (و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و توان ۹۰٪، بر اساس فرمول پوکاک ، در هر گروه محاسبه شد. تشخیص بیماری PCOS بر اساس معیار روتردام ۲۰۰۳ و توسط پزشک متخصص زنان و زایمان انجام می گیرد. به این صورت که زنانی که حداقل دو معیار از معیارهای آمنوره یا الیگومنوره، سطوح افزایش یافته آندروژن ها و وجود تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی را دارند ، توسط پزشک به عنوان فرد مبتلا به PCOS معرفی می شوند . معیارهای خروج از مطالعه شامل : ۱- سابقه ابتلاء به اختلالات تیروئیدی، بیماری های کبدی، کلیوی، بیماری های قلبی - عروقی و دیابت، ۲- سطح بالای پرولاکتین، ۳- سندرم کوشینگ، ۴- آندومتریوزیس ، ۵- بارداری، ۶- مصرف هرگونه دارو به جز قرص های ضد بارداری ترکیبی خوراکی، ۷- کشیدن سیگار، ۸- داشتن برنامه ورزشی منظم و ۹- استفاده از هر نوع مکمل غذایی در ۳ ماه گذشته .

بیان مسأله و بررسی متون

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شایع ترین بیماری غدد درون ریز در زنان سنین باروری و مهمترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک گذاری در آنان محسوب می شود ( ۲۱). میزان شیوع آن در دنیا حدود ۱۰-۶ درصد می باشد ( ۳). ویژگی های بالینی این سندرم شامل (اختلالات قاعدگی، پر موئی، آکنه، طاسی، ناباروری ) به همراه تغییرات هورمونهایی غدد درون ریز (افزایش سطح آندروژن، استروژن، پرولاکتین و کاهش میزان هورمون پروژسترون و اختلالات متابولیک) شامل مقاومت به انسولین، چاقی، اختلالات مربوط به چربی خون و دیابت نوع ۲ میباشد. تشخیص بیماری PCOS بر اساس معیار روتردام ۲۰۰۳ و توسط پزشک متخصص زنان و زایمان انجام می گیرد. به این صورت که زنانی که حداقل دو معیار از معیارهای آمنوره یا الیگومنوره، سطوح افزایش یافته آندروژن ها و وجود تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی را دارند (۳ و ۴) در بیشتر بیماران مبتلا، ممکن است تنها یک یا دو علامت بالینی وجود داشته باشد. زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک دارای علائم کلینیکی گسترده ای می باشند ولی معمولاً آن ها با علائم نامنظمی قاعدگی، نازایی، هیرسوتیسم و آکنه به پزشک مراجعه می کنند (۵). بیماران مبتلا به PCOS به علت عوامل خطری نظیر چاقی، هیپرانسولینمی، هیپراندری، مقاومت انسولینی و دیس لیپیدمی در معرض بیماری های دیگری از جمله بیماری های قلبی -عروقی و ترومبوتیک قرار دارند ( ۶) . علی رغم تحقیقات گسترده ای که در دنیا روی این بیماری صورت گرفته، علت آن به دلیل پیچیدگی پاتوفیزیولوژی با اختلال عملکرد اندوکراین - متابولیک در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال هنوز ناشناخته می باشد. در سال های اخیر برخی تحقیقات از نظر تئوریک به بیماری تخمدان پلی کیستیک پرداخته و تاکنون چندین ژن از جمله ژن های دخیل در بیوستیز و متابولیسم استروژن، ژن های چاقی، تنظیم انرژی، ترشح و عملکرد انسولین و همچنین اثرات سایتوکاین های التهابی ، مورد بررسی قرار گرفته اند (۷) فاکتور نکروز دهنده تومور یا TNF α یا کاشکسین ، پروتئین سیگنالینگ سلولی (سایتوکاین ) می باشد که در التهاب سیستمیک نقش داشته و یکی از مهمترین سایتوکاین هایی بوده که در واکنش های فاز حاد ترشح می گردد. این سایتوکاین به طور عمده توسط ماکروفاژها تولید می گردد اگرچه سلولهای دیگری نظیر CD۴+ ها ، NK سل ها ، ماست سل ها و نوتروفیل ها هم می توانند آنرا تولید نمایند. (۸) تولید تنظیم نشده فاکتور نکروز دهنده تومور می تواند در بسیاری از بیماریهای التهابی ازجمله سرطانها ، بیماری آلزایمر ، بیماریهای التهابی روده و پسونیازیس نقش داشته باشد.(۱۳-۹) ژن TNF α بر روی کروموزوم شماره ۶ قرار داشته و حاوی ۴ کیلوباز و همچنین ۴ اگزون دارد. اگزون آخر بیش از ۸۰ درصد از شکل

ترشحی پروتئین را کد می کند. (۱۴) این سایتوکاین در ابتدا به صورت پروتئین بین غشایی ۲۳۳ آمینواسیدی تولید شده که در ادامه در اثر فعالیت متالوپروتئینازها به فرم فعال در می آید. شکل ترشحی  $TNF\ \alpha$  انسانی دارای وزن مولکولی هفده کیلودالتون می باشد که ایجاد ساختار سه تایی می کند. (۱۶-۱۵) سایتوکاین  $TNF\ \alpha$  به نظر میرسد در فیزیولوژی باروری از جمله تنظیم تولید استروئیدها از تخمدان، بلوغ فولیکولها و فرایندهای تخمک گذاری و Implantation در رحم تاثیر گذار باشد، این پارامترها به نظر می رسد که در بیماران PCO، دچار اختلال می باشد. (۱۸-۱۷) در سالهای اخیر مطالعاتی جهت بررسی ژنهایی که احتمالا در بروز بیماری PCO موثر باشند، انجام شده و بین تعدادی از پلی مورفیسم های  $TNF\ \alpha$  با بیماری PCOS ارتباط وجود داشته است. Ji-Hyun و همکاران در سال ۲۰۱۱ و در جمعیت کره، تعداد ۲۱۷ زن مبتلا به PCO و ۱۴۴ زن کنترل مراجعه کننده مرکز ناباروری را در جمعیت کره مورد بررسی قرار دادند و مشخص شد که پلی مورفیسم ۱۰۳۱(T/C) قویا با بیماری PCO در ارتباط بوده و ممکن است به عنوان بیومارکر در تشخیص PCO مد نظر قرار گیرد. (با ۱۹). (Pvalue: ۰.۰۰۰۳) از طرفی مطالعه Escobar در سال ۲۰۰۱ در کشور اسپانیا بر روی ۶۰ زن هایپر آندروژنیک و ۲۷ زن کنترل (که علایم هایپر آندروژنیک و سابقه اختلالات آندوکرین نداشتند) نشان داد که میزان سرمی سایتوکاین  $TNF\ \alpha$  به عنوان سایتوکاین پیش التهابی در گروهی از بیماران PCO افزایش پیدا می کند. (۲۰) ( $P < ۰.۰۲$ ). در سالهای اخیر رشد فزاینده ای از مطالعات با هدف ریشه یابی ژنتیکی بیماری های مختلف، جهت تشخیص زودهنگام گروه پرخطر و پیشگیری از بروز بیماری یا دستکاری ژنتیکی انجام می شود. با توجه به شیوع بالا و عوارض ناشی از بیماری PCO در جامعه ما و مطرح شدن احتمال ارتباط بین این بیماری با سطح و ژن بیان کننده  $TNF\ \alpha$  در مطالعات ذکر شده، در این مطالعه در پی آن هستیم که ارتباط بین پلی مورفیسم ۱۰۳۱(T/C) ژن  $TNF\ \alpha$  و همچنین سطح سرمی آن را در بیماران PCO مورد بررسی قرار دهیم.



## منابع

1. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol 2010 Oct;122(1-3):42-52.
2. Plati E, Kouskouni E, Malamitsi-Puchner A, Boutsikou M, Kaparos G, Baka S. Visfatin and leptin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. Fertil Steril 2010 Sep;94(4):1451-6.
3. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005 Mar 24;352(12):1223-36.
4. Elizabeth M, Leslie N S, Critch E A, Managing Polycystic Ovary Syndrome: A Cognitive Behavioral Strategy. Nursing for Women's Health 13 (2009) 292-300
5. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS, The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol (Oxf). 60 (2004) 1-17
6. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. Fertil Steril 2008 Jul;80(1):123-7
7. Jakubowski L. [Genetic aspects of polycystic ovary syndrome] [Article in Polish]. Endokrynol Pol 2005

.May-Jun;56:285-93

Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. TNF-alpha and hyperandrogenism: a clinical, . 8  
.biochemical, and molecular genetic study  
.J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3761–7

Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N "A meta-analysis of cytokines in .9  
.Alzheimer's disease". BiolPsychiatry (2010). 68 (10): 930– 941

Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ). "The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian .10  
.biology". Cell 2001, 104 (4): 487–501

Victor FC, Gottlieb AB). "TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of .11  
.psoriasis". J Drugs Dermatol 2002 , 1 (3): 264–75

Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A, Saermark T "Tumour necrosis .12  
factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel  
.disease". Gut (2002), . 51 (1): 37–43

Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A, Saermark T (). "Tumour necrosis .13  
factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel  
.disease". Gut 2002 , 51 (1): 37–43

Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, Goeddel DV, Gray PW. .14  
"Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization".  
.Nucleic Acids Res. 1985, 13 (17): 6361–73

Tang P, Klostergaard J. "Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer".Biochemistry 1996 , 35 (25): .15  
..8216–25

Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, Castner BJ, Stocking KL, Reddy .16  
P, Srinivasan S, Nelson N, Boiani N, Schooley KA, Gerhart M, Davis R, Fitzner JN, Johnson RS, Paxton RJ,



March CJ, Cerretti DP (). "A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells". . Natur.Bibcode:1997385..729B

.  
Deshpande RR, Chang MY, Chapman JC, Michael SD. Alteration of cytokine production in follicular .17  
.cystic ovaries induced in mice by neonatal estradiol injection. Am J Reprod Immunol. 2000;44:80–8

Sukhikh GT, Vanko LV. Interrelationships between Immune and Reproductive Systems in Human. Russ J .18  
.Immunol. 1999;4:312–4

Ji-Hyun Yun<sup>1</sup>, Jin-Woo Choi<sup>2</sup>, Kyung-Ju Lee<sup>3</sup>, Joong-Sik Shin<sup>3</sup> and Kwang-Hyun Baek<sup>1\*</sup>: The promoter .19  
-1031(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor-alpha associated with polycystic ovary  
syndrome.Reproductive Biology and Endocrinology 2011, 9:131

Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. TNF-alpha and hyperandrogenism: a clinical, .20  
.biochemical, and molecular genetic study.J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3761–7

---